



TITLE:

くも膜下出血猫の不整脈：視床下部前野の関与について

AUTHOR(S):

元持, 雅男

CITATION:

元持, 雅男. くも膜下出血猫の不整脈：視床下部前野の関与について. 日本外科宝函 1985, 54(3): 172-188

ISSUE DATE:

1985-05-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208699>

RIGHT:

くも膜下出血猫の不整脈

——視床下部前野の関与について——

京都大学医学部脳神経外科学教室（指導：半田 肇教授）

元 持 雅 男

〔原稿受付：昭和60年2月28日〕

Arrhythmias in Subarachnoid Hemorrhage Model in Cat: Role of the Anterior Hypothalamic Area

MASAO MOTOMOCHI

Department of Neurosurgery, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. Hajime Handa)

Adult awake cats weighing 3 to 4 kg were used to study triggering mechanism for arrhythmias and accompanying ECG alterations in an experimental subarachnoid hemorrhage model in acute stage. Experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) was made by injecting 0.75 ml/kg of heparinized autogenous blood stereotactically injected into the chiasmatic cistern, which caused arrhythmias in a half of the cats associated with a variety of ECG alterations, including QTc prolongation, changes of P waves, ST segment, and T waves, atrial T and manifest U, which were similar to those seen in human cases of subarachnoid hemorrhage. Arrhythmias occurred mostly within a minute after SAH, following a rise of arterial blood pressure and reflex bradycardias. Continuous arrhythmias lasting longer than 60 seconds by SAH plus adrenaline i.v. (a third dose of threshold to cause continuous arrhythmias only with adrenaline i.v.) were well abolished by lidocaine or tetrodotoxin injected into the bilateral medial midbrain tegmentum. Thus, the triggering site for the arrhythmias in this model was suggested to be above the level of the hypothalamus, and not below the level of the brainstem. The electrical stimulation of the anterior hypothalamic area (Ha) caused a rise of arterial pressure, arrhythmias and other ECG alterations as those of previously reported sympathetic regions such as the dorsal area (aHd), ventromedial nucleus (NHvm), posterior hypothalamus (Hp), and medial portion of lateral hypothalamus (HL). The Ha is most ventrally and rostrally located in the hypothalamus that can cause sympathetic responses by electrical stimulations, and therefore, may be considered as the first place to cause

Key words: Arrhythmias, ECG alterations, Subarachnoid hemorrhage, Anterior hypothalamic area, Sympatho-adrenal pathway, Cat.

索引語：不整脈，心電図変化，くも膜下出血，視床下部前野，交感神経副腎系，猫。

Present address: Department of Neurosurgery, Faculty of medicine, Kyoto University Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

arrhythmias in the cases of SAH. Electroencephalography from the Ha revealed desynchronized and faster activities at least in early acute phase after SAH. The electrical stimulation of the Ha increased markedly both adrenaline and noradrenaline in plasma, when arrhythmias and other ECG changes were observed. Bilateral adrenalectomy suppressed those cardiovascular responses with less increase of catecholamines in plasma. Generally speaking, arrhythmias were more often seen at the phase of reflex bradycardias responding to increase of arterial blood pressure by electrical stimulation of those sympathetic hypothalamic regions same as after SAH. High cervical cord section, bilateral cervical vagi section, pretreatment of atropine or propranolol i.v. and bilateral adrenalectomy all blocked arrhythmias caused by SAH or electrical stimulation of those hypothalamic regions. Combination of a little amount of adrenaline i.v. and electrical stimulation at the distal ends of the vagi cut caused arrhythmias more frequently on much milder conditions especially after tropolone (COMT inhibitor) i.v.

Those results suggest as follows: 1) arrhythmias and other ECG alterations in SAH are triggered at the various sympathetic regions in the hypothalamus, 2) the anterior hypothalamic area also plays an important role in provoking arrhythmias and other EKG alterations especially in early acute phase of SAH via sympathoadrenal pathways, 3) arrhythmias in SAH most often occur in the phase of reflex bradycardias, when both sympathetic and parasympathetic (vagal) tones are simultaneously enhanced, 4) usage of atropine and/or propranolol shows a good preventing effect from arrhythmias and other ECG alterations by SAH and electrical stimulation at the various sympathetic regions in the hypothalamus in cats, suggesting a rationale of using the blockers of β -adrenoreceptor and/or muscarinic receptor in the similar situations in human clinical cases.

緒 言

くも膜下出血時に不整脈を始めとする心電図変化の生ずる事は広く知られている。この際に合併する胃腸管出血^{41,47,50)}、過高熱^{2,7,20,50,59,60)}、高血圧^{20,29,50,51,61)}、肺浮腫^{20,35,41,50,51,61)}、高血糖⁵⁰⁾、尿崩症^{50,60)}より、その発現部位は視床下部と推測されているが、脳幹を考えるもの⁶⁵⁾もある。これ迄、視床下部の中で不整脈や諸種心電図変化を来す部位としては、背側野、後側視床下部、腹内側核、外側視床下部内側等の交感神経系諸核の報告がある。ところが視床下部前野に関しては、その生理的機能が明らかではない。前野は上記の視床下部諸核に比べ、くも膜下出血時、特に前交通動脈瘤破裂時等により早く侵襲を受ける視床下部の部位と考えられる。Crompton¹⁷⁾は破裂動脈瘤で死亡した者の剖検で視床下部を詳しく調べ、特に前野に著明な梗塞巣を認め、脳血管攣縮の結果である事を示唆した。田中ら⁶⁷⁾、Tashiro ら⁶⁸⁾は、この部位での電気刺激で不

整脈を惹起したと述べている。本研究の目的は次の通りである。即ち、1)覚醒不動化猫を用いて、独自のくも膜下出血モデルを作成し、不整脈を始めとする心血管反応を調べる事、2)この反応の中核惹起部位が脳幹か視床下部以上であるかを明らかにする事、3)既知の視床下部交感神経性諸核と視床下部前野の電気刺激による心血管反応性の比較、4)視床下部前野の心血管反応性に対する交感神経副腎系の関与等である。以下、実験の詳細をのべ、更にこれ迄に報告された文献考察を加え論じる事にする。尚、文中、視床下部各部位とでもいうべき処を、便宜上視床下部諸核と述べる事にする。

実験材料及び方法

体重 3-4 kg の成猫約 100 匹を一連の本実験に供した。ペントバルビタール・ナトリウム (アボット社) 20 mg/kg を腹腔内注射した上で、塩化アルクロニウム (ロッシュ社) 250 μ g/kg を静注、経口的気管内

挿管した後、直ちに人工呼吸を開始した。以降、塩化アルクロニウムは股静脈より自動注入器 (ツルス社 A II) にて $80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の速度で持続注入した。股動脈より胸部大動脈に直径 1.5 mm のポリエチレン・カテーテルを挿入し、血圧測定用に供した。更に、対側の股静脈より腹部下降大静脈に挿入した直径 2.0 mm のポリエチレン・カテーテルを薬物注入用並びに血液標本採取用とした。頭部を東大脳研式脳固定装置 (高橋) に固定した。穿頭により刺激用並びに脳波記録用の、外径及び電極間距離共に 0.5 mm の先端のみ露出したスチール製絶縁同芯状双極電極 (エム・ティ技研) を各視床下部諸核へ挿入した。人工的くも膜下出血は、定位的に挿入した 22 G カテラン針よりヘパリン加自家血 $0.75 \text{ ml}/\text{kg}$ を視交叉槽へ注入する事により作成した。薬物による交感神経路遮断には、両側中脳被蓋内側へ挿入した 23 G のカテラン針を経て、微量の中性赤を加えた、2%リドカイン (藤沢薬品) 又は 10^{-5} M テトロドトキシン (三共) を各一側につき 0.15 ml ずつ注入した。視床下部各部位の座標は Jasper ら⁴⁰⁾ のアトラスに従い前野 (Ha) を (F13.5, L1.5, D-4.5), 腹内側核 (NHvm) を (F11.5, L1.0, D-5.5), 外側視床下部 (HL) を (F10.0, L3.0, D-3.0), 後側視床下部 (HP) を (F10.0, L1.0, D-4.0), 背側野 (aHd) を (F10.0, L1.0, D-2.0) とした。又、視交叉槽は (F15.5, L0.0, D-5.5), 中脳被蓋内側は (F3.0, L1.5, D-1.0) とした。

心電図は Einthoven の標準肢誘導, Goldberger の aV 誘導, V_{1-6} の脳部誘導, 時に食道誘導を行った。血圧, 心電図, 脳波測定には 1206 B, 1205 C, 1205 D のアンプを付けた Biophysigraph 180 system (三栄測器) を用いた。記録には 4-Channel の Linearcoder (渡辺機器, WR 3151) を用いた。脳波は磁気録音テープ (TEAC) で持続記録を行い、必要に応じて Signal Processor 7 T 07 (三栄測器) で周波数に応じたパワー・スペクトラムで分析し, XY Recorder (渡辺機器, WX 442) で記録した。電気刺激は Electric stimulator SEN-1105 (日本光電) 及び Isolator 88-201 J (日本光電) により行った。実験中、動物の体温はサーモスタットに連結した電気毛布にて $37.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$ に保ち、実験終了後生理的食塩水及び 10% フォルマリン液で灌流し、脳と心臓を採取し後の組織検索に供した。脳組織検索時には, Berman ら⁷⁾ のアトラスを参考にした。血漿カテコールアミン測定には高速液体クロマトグラフィー (BAS 社) を用いた。この原理は既に Anton &

Sayer²²⁾ により報告されたもので、EDTA で処理した血漿を遠沈後アルミナにカテコールアミンを吸着させ、後に酸、本実験では 0.2 規定過塩素酸) により溶出させる方法である。カテコールアミンの回収率の測定は既知量のエピニン付加により求め、補正計算した。

尚、本実験で使用する 1 回当たりの薬物量は、アトロピン (扶桑薬品) $100 \mu\text{g}/\text{kg}$, β 受容体遮断剤であるプロプラノロール (住友化学) $100 \mu\text{g}/\text{kg}$, COMT (カテコール () -メチルトランスフェラーゼ) 阻害剤であるトロポロン (Sigma) $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ で、全て静注により投与した。

結 果

1. 人工的くも膜下出血時の経時的心電図変化及び血漿カテコールアミンの変動

25匹の猫を用いて人工的くも膜下出血後の経時的心電図変化を、それ以前の対照と比較しつつ、10秒後、1分後、5分後、10分後、30分後、60分後に於いて観察した。これを、不整脈群 ($n=13$) と非不整脈群 ($n=12$) に分けて比較した。

また、5匹の猫ではこの間の血漿カテコールアミン濃度の変化を測定した。

1) 血圧及び脈拍数

くも膜下出血直後、通常10-20秒後に、動脈血圧 (収縮期血圧, 拡張期血圧, 及び脈圧) 上昇に伴い一過性に頻脈 (一部は直ぐに徐脈) となるが、次いで徐脈に移行する。徐脈の程度は15-60秒後に最高となり、その後時間の経過と共に徐々に元の値に戻る傾向を示した。徐脈の程度は一般に平均動脈血圧の上昇と平行しており、圧受容体を介しての反射と考えられる。Fig. 1で示す様に、不整脈群 (後述) は非不整脈群に比し、平均動脈血圧の上昇が著明で、特に1分後で著しい。Fig. 2では不整脈群が非不整脈群に比し、1分後に、より著明な徐脈を示している。

2) 不 整 脈

25匹中13匹に各種不整脈を認めた。この際洞性不整脈、心房細動及び粗動等はここで述べる不整脈には含めなかった。これら不整脈の殆どが多源性の心室性期外収縮 (又は頻拍), 上室性期外収縮 (又は頻拍), その他少数の洞停止, 房室ブロック (第2度) であった。各種不整脈の出る時期は人工的くも膜下出血後1分以内が殆どで、せいぜい2分以内に消失している。不整

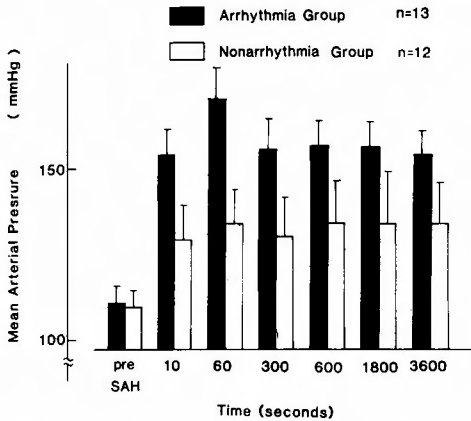


Fig. 1. Time-course-changes in mean arterial pressure after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) in arrhythmia group (n=13) and nonarrhythmia group (n=12); mean \pm S.E. Note that the increase of mean arterial pressure is more marked in arrhythmia group than the one in nonarrhythmia group all through after SAH, especially at 60 seconds post SAH.

脈の出現は血圧上昇に次ぐ反射性徐脈の現れる時期に一致しており、頻脈のまま不整脈に移行するものは3例に過ぎなかった。これらの不整脈の出る前にT波の増高が急速に進行し、不整脈の前後にT波の二重性、平低、又は逆転することが多かった。平均血圧がくも膜下出血後50 mmHg以上上昇した7例中5例に心室性期外収縮を始めとする不整脈を認めた。又、Table 1

Table 1. Changes of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) at 60 seconds after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) in arrhythmia group (n=13) and nonarrhythmia group (n=12); mean \pm S.E. Δ MAP in arrhythmia group shows significantly ($p < 0.025$) more increase than the one in nonarrhythmia group.

Changes compared to pre SAH	Arrhythmia	60 sec after SAH
Δ MAP (mmHg)	+	59 \pm 11.4*
	-	24 \pm 6.2
Δ HR (beats/min)	+	-35 \pm 11.6
	-	-17 \pm 3.2

mean \pm S.E.

+: n=13, -: n=12

* $p < 0.025$

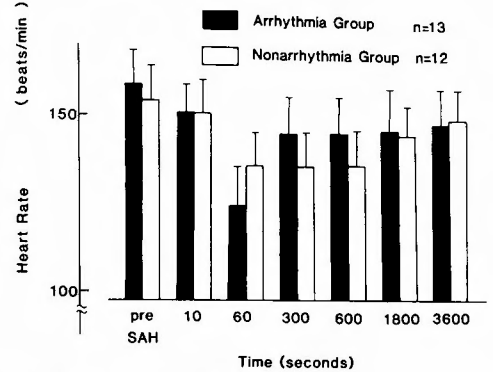


Fig. 2. Time-course-changes in heart rate after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) in arrhythmia group (n=13) and nonarrhythmia group (n=12); mean \pm S.E. Note much more decrease in heart rate in arrhythmia group at 60 seconds post SAH than the one in nonarrhythmia group.

で示す様に、くも膜下出血1分後で、不整脈群の平均動脈圧の上昇は、非不整脈群のそれに較べ有意に ($p < 0.025$), より著明であった。

3) T波の変化

くも膜下出血直後よりT波の増高をみることが多く、一過性にT波がR波より高くなる2例を認めた。不整脈が出る例ではこの段階で直ぐにT波の逆転に移行する事が多いが、不整脈の出ない場合には次第にT波は二相性となり、次いで平低、逆転の過程をとるものもある。T波の逆転したものは11例に認めたが、この内9例がくも膜下出血後1-2分以内に起こり始めた。

4) その他の波形の変化

動脈圧上昇に伴いR波が増高する傾向は、一般に認められた。P波の著明な増高は3例に認めたが、この内P波がR波を一過性に越えるものが1例であった。一過性にSTが0.1 mV以上下降するものは3例に、上昇するものは2例に認めた。著明なU波は5例に、明らかなTa波は3例に認めた。

5) QTcの延長

Fig. 3でみる様に、QTcはくも膜下出血後に延長する。くも膜下出血にQTcの延長しているものが、より多く不整脈を起こし易い様である。又、不整脈群は10秒後でより著明な延長を示しその後不整脈に移行する。QTの延長が不整脈に先行するとする他の報告²³⁾と一致した結果であった。

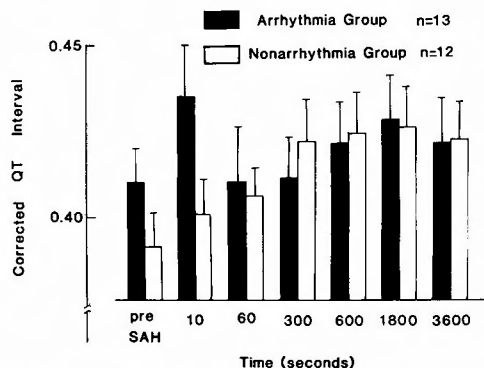


Fig. 3. Time-course-changes in corrected QT interval (QTc) after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) in arrhythmia group (n=13) and nonarrhythmia group (n=12); mean \pm S.E. Note that QTc prolongation at 10 seconds after SAH is most marked in arrhythmia group. QTc prolongation usually precedes arrhythmias.

6) 血漿カテコールアミンの変化

Fig. 4, 5 に示す様に、各個体にかんがりのバラツキがあるが、アドレナリン、ノルアドレナリンは共にくも膜下出血直後に増加をしめした。アドレナリンは、10秒後で、全例、最高値を示し、不整脈の発現と関連がある様に思われた。ノルアドレナリンは多少の遅れの

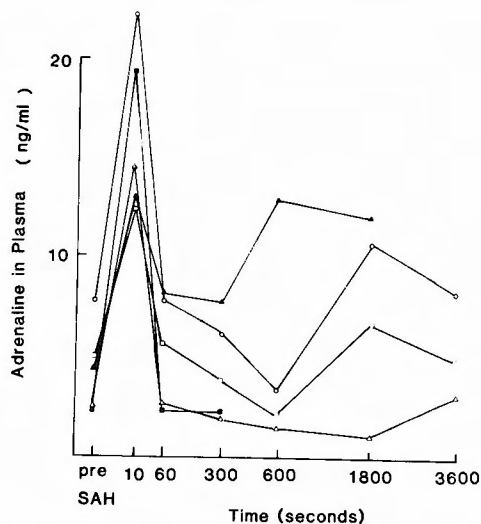


Fig. 4. Time-course-changes in adrenaline in plasma after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH). Note marked increase of adrenaline in plasma at 10 seconds after SAH, corresponding to rise of arterial pressure.

後に増加を示す例もあった。アドレナリン、ノルアドレナリンは共に、その後、対照の値以下に減少するものもあるが、この反跳減少と各々の心電図変化との間には、一定の関係は見出せなかった。

2. リドカイン及びテトロドトキシンによる中脳被蓋内側遮断効果

くも膜下出血時の心電図変化、特に不整脈の引きがね部位が脳幹にあるとの説⁶⁹⁾もあるが、これを検討するべく本実験を行った。12匹の猫を用いて先ず持続性不整脈(持続1分以上)を起こすアドレナリン静注の最小閾値をくも膜下出血前後で比較した。アドレナリン閾値の判定には $1\mu\text{g/kg}$, $3\mu\text{g/kg}$, $10\mu\text{g/kg}$, $30\mu\text{g/kg}$, $100\mu\text{g/kg}$ の順でアドレナリンを bolus injection で投与して決定したが、その投与間隔は少なくとも10分以上とし、十分に血圧及び脈拍数が回復する迄待った。対象とする不整脈としては、上室性期外収縮(又は頻拍)、心室性期外収縮(又は頻拍)、第2度の房室ブロックとし、便宜上これらを同列に扱いその個数を数えた。Fig. 6 で示すように、アドレナリンによる持続性不整脈はくも膜下出血後(30-90分後)にその閾値が約1/3に低下した。次いで、リドカインを中脳被蓋内側へ注入し(くも膜下出血後60-120分後)、5-10分後に、くも膜下出血後に持続性不整脈を起こすと等量

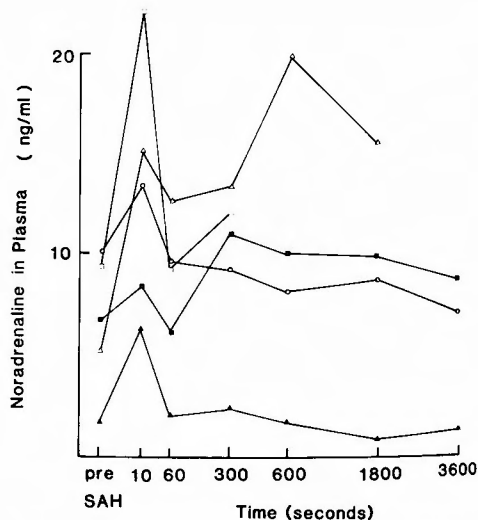


Fig. 5. Time-course-changes in noradrenaline in plasma after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH). Initial increase of noradrenaline is noted at 10 seconds after SAH, but changes of noradrenaline is not always parallel to the one of adrenaline.

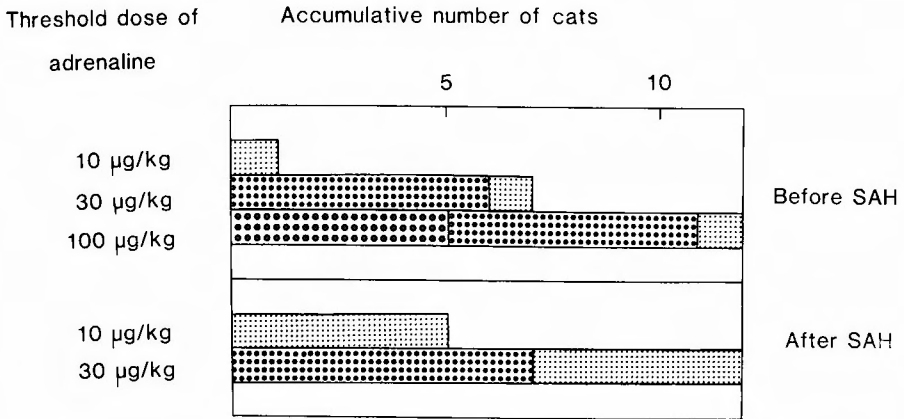


Fig. 6. Changes of threshold dose of adrenaline i.v. to cause continuous arrhythmias (>60 seconds) before and after experimental subarachnoid hemorrhage (SAH). Note that the threshold doses decrease after SAH.

のアドレナリンを bolus injection にて与え、投与後1分間の不整脈の個数を数えた。くも膜下出血後、リドカインによる中脳被蓋内側遮断前後の不整脈（アドレナリン静注後1分間）の個数をアドレナリン 10 µg/kg

投与群、30 µg/kg 投与群とて比較すると Fig. 7 に示す様に、各々 48.6 ± 3.3 ($M \pm S.E.$) が 11.6 ± 7.1 , 87.6 ± 13.6 が 21.1 ± 9.7 と有意に (各々 $p < 0.01$, $p < 0.005$) 減少した。リドカイン自体が抗不整脈剤²⁴⁾で

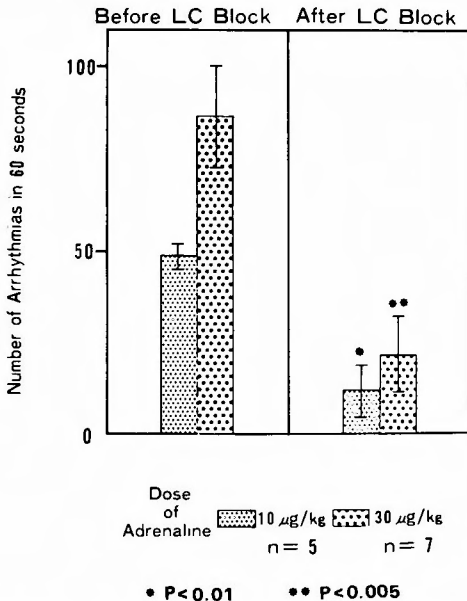


Fig. 7. Suppressing effect of arrhythmias by lidocaine (LC) block at the midbrain tegmentum. Continuous arrhythmias (>60) were first induced by adrenaline i.v. after SAH, and then the numbers of arrhythmias/60 seconds were compared before and after LC block. Arrhythmias were significantly reduced by LC block (see text).

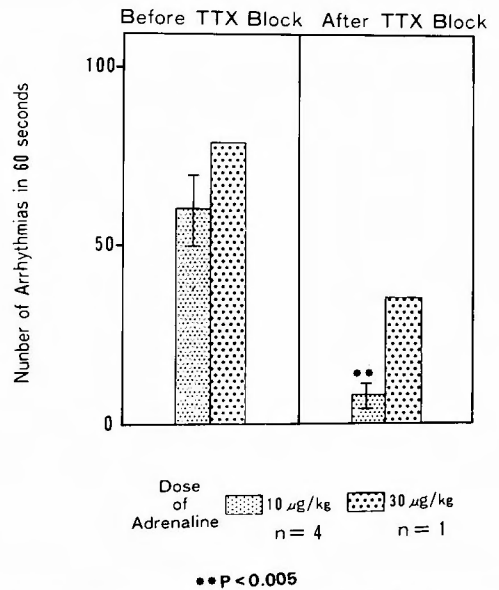


Fig. 8. Suppressing effect of arrhythmias by tetrodotoxin (TTX) block at the midbrain tegmentum. Continuous arrhythmias (>60 seconds) were first induced by adrenaline i.v. after SAH, and then the numbers of arrhythmias/60 seconds were compared before and after TTX blocks. Arrhythmias were significantly reduced by TTX block (see text).

あり、本実験中にリドカインが不整脈に対する有効血漿濃度 (1.2-5.0 $\mu\text{g/ml}$) に達しているか否かを知る為に、4匹の猫を用いてリドカイン中脳被蓋注入後1分後、5分後、10分後、30分後、60分後に採血してリドカインの血漿濃度を調べた。その結果はそれぞれ 0.31 ± 0.15 ($M \pm SD$), 0.60 ± 0.16 , 0.63 ± 0.16 , 0.73 ± 0.18 , 及び $0.6 \pm 0.10 \mu\text{g/kg}$ であった。これらの値より、リドカインが血中に吸収されて、積極的に抗不整脈剤として働いていたとは思われない。中脳被蓋内側遮断効果を確認める為に更に同様の方法で、別の5匹の猫を用いて、くも膜下出血後、テトロドトキシンを中脳被蓋内側に注入前後の不整脈の個数 (アドレナリン静注後1分間) を比較した処、Fig. 8 で示す様にアドレナリン $10 \mu\text{g/kg}$ 群では 61.5 ± 8.4 が 8.8 ± 2.6 ($p < 0.005$) と減少し、 $30 \mu\text{g/kg}$ を投与した1匹では80が36と減少した。更に、Bhattacharrya ら¹⁰ の述べる様にテトロドトキシンのプルキンジュ線維並びに心室筋への直接作用もあるので、対照実験を行った。即ち、くも膜下出血後に 10^{-8} M テトロドトキシシン 0.3 ml の静注をして、その前後で $10 \mu\text{g/kg}$ のアドレナリン静注による不整脈発現を比較したが、有意の変化は認めなかった。以上よりくも膜下出血時の不整脈は視床下部又はそれより中枢側から惹起されたものと推測される。

3. 視床下部諸核電気刺激による心血管反応

30匹の猫を用いて左右の視床下部諸核 55箇所を 50 Hz, 0.5 msec, 単相矩形波で15秒間、 $100 \mu\text{A}$ から 5 mA の間の異なった電流によって電気刺激を行った。各刺激間の間隔は少なくとも10分間とし、血圧、脈拍数、心電図が充分元の状態に戻ってから、次ぎの刺激を行

った。対象とした視床下部諸核は、前野、腹内側核、外側視床下部、背側野、後側視床下部であり、5 mA での刺激による心血管反応の結果を Table 2 に示す。5 mA では、殆どの例で、刺激直後より収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、平均血圧共に上昇を認めた。極く短い頻脈相の後、又は少数例ではこの相を経ずに、反射性徐脈に移行した。Table 2 の頻脈、徐脈は脈拍数の最大変化の部位で測定した。不整脈は約半数の刺激部位で起こり、上室性、心室性期外収縮が殆どで、その一部は多源性であった。上室性、心室性頻拍に移行するものも少数から認めた。殆ど全ての例で、不整脈は反射性徐脈に伴って発現した。T波は刺激直後より増高し、R波より高くなった例 (3刺激部位) もあった。その後、約半数に於いて、短時間の内にT波は二相性となり、平低化し、次いで逆転した。不整脈を示した殆どの例では、これが消失した後も、T波は逆転し、平低化の後、元の状態に戻った。P波は刺激直後より増高を示した例もあるが、T波の変化に比較すると軽微であった。これらの交感神経性心血管反応は、刺激した視床下部の各部位でほぼ同様に認めたが、前野と後側視床下部が他の部位よりやや強い傾向を示した。比較的弱い電流での電気刺激、即ち、 $100 \mu\text{A}$ から 1 mA では、これとは逆に、5-10 mmHg 程度の軽微な血圧下降を認めた例が、前野、腹内側核、外部視床下部の各2回ずつあった。本実験中、一部の報告^{64,67,68})にある様な、刺激部位の左右による反応の差は特に認めなかった。各視床下部諸核電気刺激による不整脈は、プロプラノロール又はアトロピンの前処置、高位頸髄切断 (C1-2)、中脳被蓋でのリドカイン又はテトロドトキシシンによる遮断等により防止できた。

Table 2. Cardiovascular Responses to Electrical Stimulations of Various Sites in the Hypothalamus (n=30)

Sites of Stimulation	Numbers of Cats	Increase of MAP ΔMAP	Tachycardia ΔHR	Bradycardia $-\Delta\text{HR}$	Arrhythmias		
					SVPC	VPC	(-)
Ha	15	41 ± 14	3 ± 2	11 ± 2	2	7	7
NHvm	10	31 ± 12	2 ± 1	17 ± 6	1	4	6
aHd	10	39 ± 8	5 ± 1	17 ± 2	4	2	3
Hp	10	42 ± 8	2 ± 1	12 ± 3	1	3	5
HL	10	33 ± 9	2 ± 3	13 ± 3	1	3	4

mean \pm S.E.

Ha: anterior hypothalamus (anterior hypothalamic area), NHvm: ventromedial nucleus of hypothalamus, Hp: posterior hypothalamus, aHd: dorsal hypothalamic area, HL: lateral hypothalamus.

4. 視床下部前野の電気刺激による不整脈—血漿カテコールアミンの変化と副腎摘出による効果

前述の様に3匹の猫で、視床下部前野の刺激による不整脈は、高位頸髄切断(C₁₋₂)により防止できた。これが交感神経を介するものか、交感神経副腎系を介するものかを知る目的で本実験を行った。視床下部前野の電気刺激(0.5 ms, 50 Hz, 5 mA, 単相矩形波, 10-20 sec)により上室性、心室性期外収縮を起こし得た6匹の猫を用いて、刺激前と、刺激後不整脈発現時に採血して、血漿アドレナリン及びノルアドレナリンを測定したところ、アドレナリンは刺激前の約5倍に、ノルアドレナリンは2.2倍に増加した。次に両側副腎摘出2時間後に、充分血圧、脈拍数が落ち着いた事を確かめた後に、同一の電気刺激を加えたが不整脈は認めなかった。この際、血漿アドレナリンは不変で、ノルアドレナリンも1.4倍に増加したに過ぎなかった。Fig.

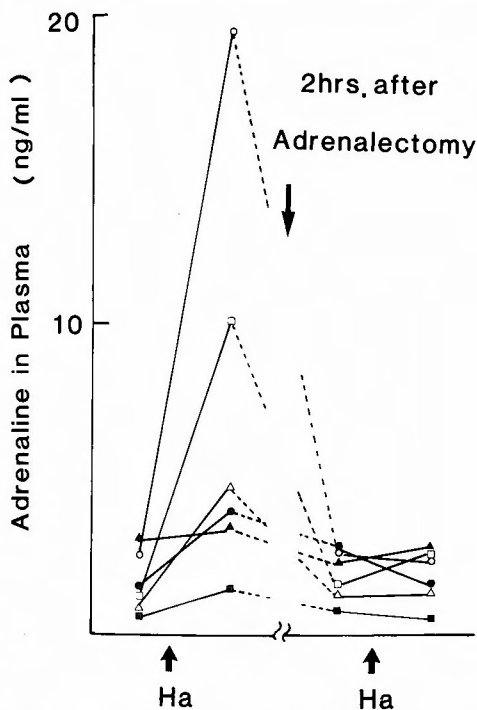


Fig. 9. Changes of adrenaline in plasma by electrical stimulation at the anterior hypothalamic area (Ha) before and after bilateral adrenalectomy. Adrenaline increase by Ha stimulation was accompanied by arrhythmias before adrenalectomy. Adrenaline did not change by Ha stimulation after adrenalectomy, arrhythmias not being provoked.

9, Fig. 10 は、アドレナリンとノルアドレナリンのこの間の変化を示したものである。Fig. 11 はその1例で、副腎摘出前の刺激により、血圧上昇に伴う上室性不整脈を認めた状況を示す。副腎摘出後の刺激では、不整脈は認めなかった。以上より、視床下部前野刺激による不整脈は、交感神経副腎系を介するカテコールアミン分泌によるものと考えられる。

5. 視床下部前野より導出した脳波と不整脈

6匹の猫を用いて、実験的くも膜下出血後の不整脈発現時の、視床下部前野より導出した脳波を検討した。4例に於いて、不整脈発現時にはその前後に比較して、脳波の低振幅、非同期化を示した。同じ猫で、対側の視床下部前野刺激による不整脈発現時の脳波、アドレナリン静注による不整脈発現時の脳波も上記の変化と同様で、これらをパワー・スペクトラムで分析した1例を Fig. 12 に示す。不整脈の形態も、くも膜下出血後のもの、アドレナリン静注によるもの、視床下部前野電気刺激によるものは、同一個体では各々酷似し

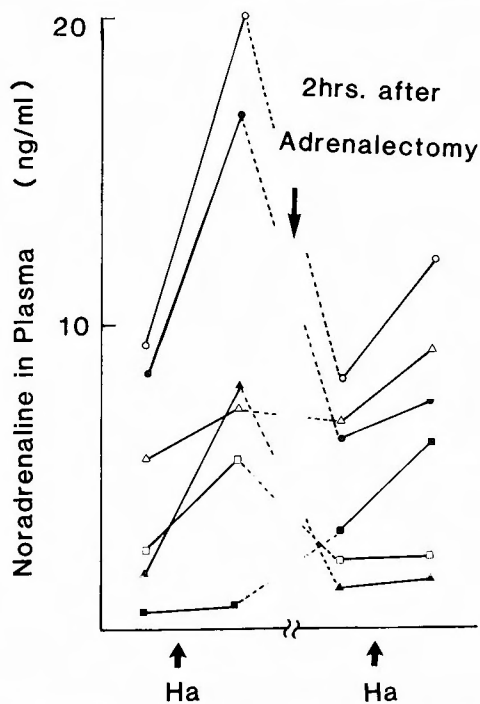


Fig. 10. Changes of noradrenaline in plasma by electrical stimulation at the anterior hypothalamic area (Ha) before and after bilateral adrenalectomy. Increase of noradrenaline by Ha stimulation became less prominent after adrenalectomy.

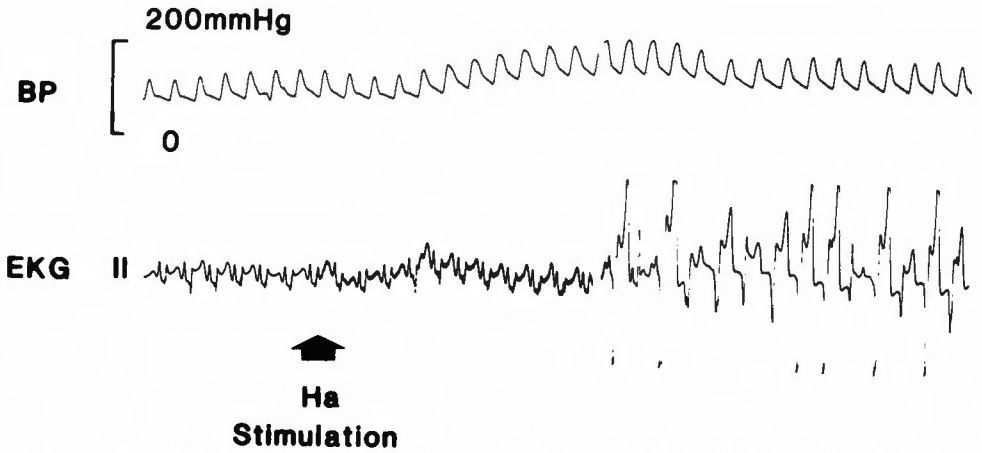


Fig. 11. Arrhythmias provoked by electrical stimulation at the anterior hypothalamic area (Ha) following a of arterial pressure before adrenalectomy (a representative case).

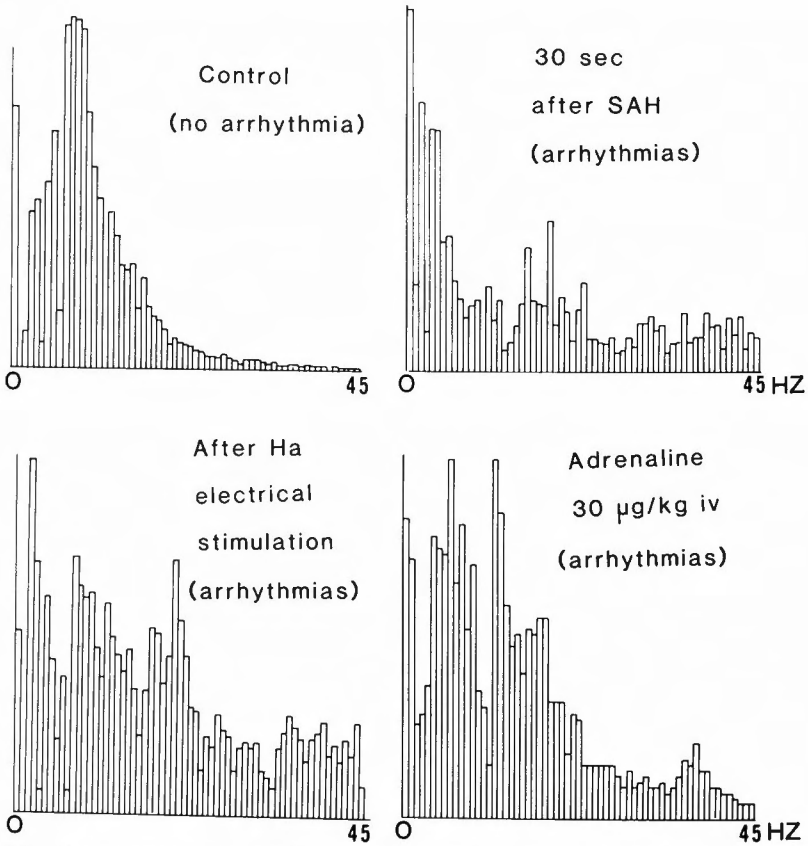


Fig. 12. Power-spectra of electroencephalography lead from the right anterior hypothalamic area (Ha). Control without arrhythmia, 30 seconds after subarachnoid hemorrhage (SAH) with arrhythmias, adrenaline 30 µg/kg i.v. with arrhythmias, and contralateral (left) Ha electrical stimulation with arrhythmias. Note similar diffuse distribution of power-spectra including high frequency of waves on arrhythmias as compared to control without arrhythmia.

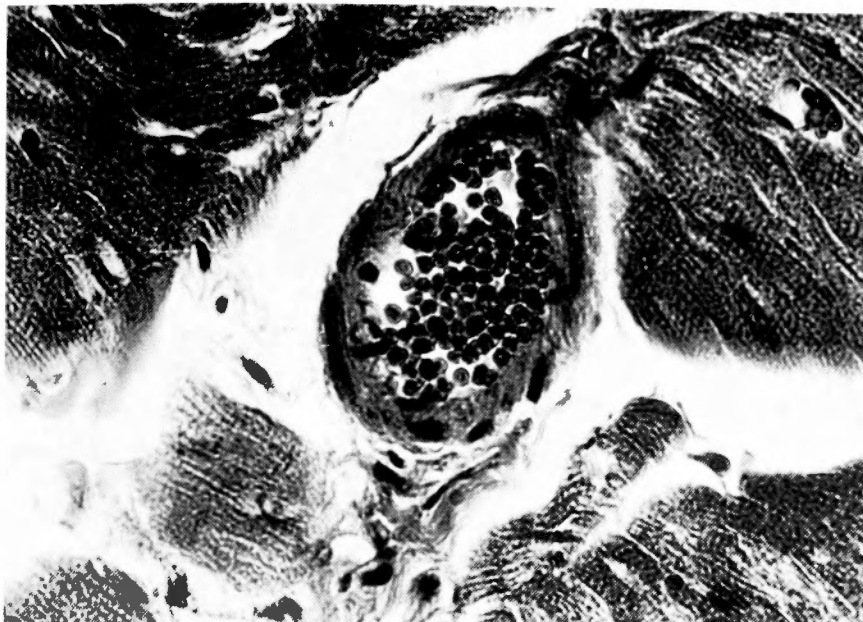


Fig. 13. Thrombosis of a coronary artery suggesting possible vasospasm during experiment. H & E. $\times 200$.

ており、同様の不整脈の発現機構による事を示唆するものと思われた。

6. アドレナリン静注と頸部迷走神経電気刺激による不整脈

上記の実験結果より交感神経系、副交感神経系(迷走神経)の両者が同時に緊張状態にある事が不整脈を起こす必要条件の様に思われた。この確認の為に、アドレナリン静注と左右の切断頸部迷走神経の末梢側の電気刺激を組み合わせる実験してみた。迷走神経は左右の電気刺激で心血管反応が多少異なり、右迷走神経の方が徐脈を来し易く、時に洞停止、洞房ブロック等を起こし易い。通常、10-15 Hz, 10 volt, 0.5 msec, 15 sec の矩形波刺激では、徐脈とはなるが不整脈は発現しない。一方、アドレナリン 3-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の静注では、不整脈は起こらないか、起こっても極く一過性である。3匹の猫を用いて上記の点を各々確かめた後、先ずアドレナリン静注の上、左右の切断頸部迷走神経を末梢側で電気刺激した。上室性(主に結節性)又は心室性の期外収縮(又は頻拍)、房室ブロックがより高率に発現した。逆に、先ず迷走神経の刺激を始めた時点でアドレナリンを静注しても、同様の効果をみた。即ち交感神経系、副交感神経系の同時の緊張が不整脈を起こし易くしている様である。トロポロンの前処置にて

アドレナリンの不整脈発現効果は著明に延長した。

7. 脳及び心臓の病理的検索

これらの実験後に採取した心臓($n=20$)は、対照とする猫の心臓に較べ、明らかに心筋が強く、収縮状態のままで、房室の腔が狭かった(Fig. 12)。組織学的には、心内膜下出血、心筋の断裂、冠血管の収縮又は血栓化(Fig. 13)を多くみかけた。実験中の交感神経異常興奮状態、冠動脈収縮状態を示唆しているものと思われる。視床下部諸核での刺激部位及び中脳被蓋内側での薬物による神経路遮断部位の確認には、ホルマリン固定後の組織を、クライオスタットによる30 μm 毎の切片にて判定したが、その一部ではヘマトキシリン・エオジン染色及びクリューバー・パレラ染色をも併用した。リドカイン及びテトロドトキシンの注入部位は、中脳の網様体内側、内縦束、中心灰白質、赤核で、一部上丘にも及んでいた。Fig. 14 はその一例を示すが、これ迄報告されていた視床下部より下降する遠心性交感神経性線維の通る中脳被蓋内側の網様体は常に遮断部位に含まれていた^{3, 19, 71, 72}。

考 察

諸種頭蓋内疾患、即ち頭部外傷^{4, 25, 26, 60}、脳血管障害^{13, 73}、頭蓋内血腫^{14, 47, 48, 74}、脳腫瘍⁴⁷等に於いて心電

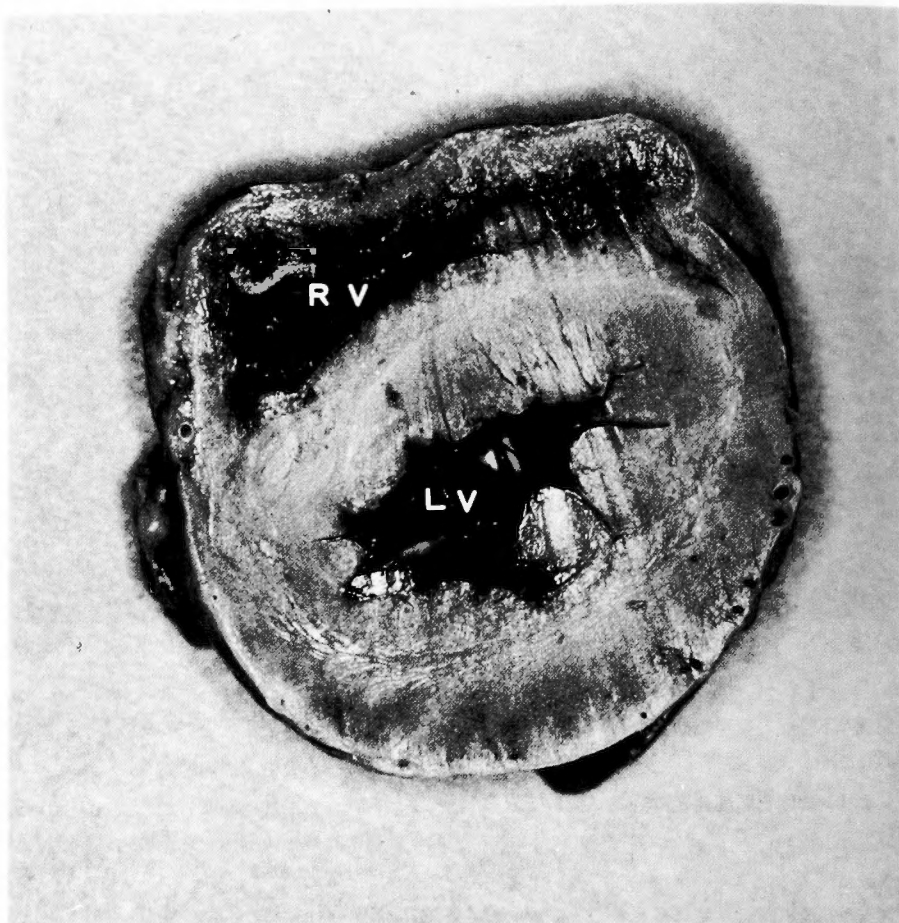


Fig. 14. Markedly contracted state of the heart and narrow cavities of the left ventricle (L.V) and right ventricle (R.V).

図変化を認める事は多く報告されてきた。特に、1947年の Beyer ら⁸⁾以降、くも膜下出血時の心電図変化に関する報告^{6, 10, 21, 22, 28, 35, 38, 47, 49, 50, 59, 64)}が圧倒的に多く、その重要性の程度が窺われる。これらの心電図変化として指摘されてきたものに、諸種不整脈^{23, 28, 32, 37, 42, 46, 70, 74, 75, 76)}、T波の増高^{8, 22)}、T波の逆転^{10, 11, 22, 35, 73)}、STの変化^{22, 35)}、QT(c)の延長^{8, 13, 18, 22, 23)}、著明なU波^{13, 22, 70, 71)}、P波の変化²²⁾、Ta波の存在⁵⁰⁾等であり、その多くは心筋梗塞に伴う心電図変化である。その後の剖検で心臓に病理変化を認めないもの^{8, 13, 22, 47, 48, 73)}と、認めた^{10, 13, 14, 16, 21, 32, 34, 36, 39, 45, 50)}との報告もある。原疾患の重篤度の程度と持続がこの様な器質的变化の有無を規定するものと思われる。又、この様な心電図変化の発現機構に関して色々な仮説があるが、頭蓋内圧亢進説⁶³⁾、心

筋内のKイオンの変化^{39, 76)}、交感神経副腎系を経てのカテコールアミンの放出^{6, 11, 12, 33, 36, 65, 69)}、心臓に分布する交感神経の異常亢進^{45, 69)}、脳血管攣縮による視床下部周辺の血行不全^{49, 59, 64)}等が考えられている。次に、中枢の誘発部位に関しても議論が分かれ、大脳辺縁系を始めとする大脳皮質又は皮質下^{11, 17, 21, 55)}、視床下部諸核^{3, 10, 11, 42, 43, 52, 62, 70, 71)}、脳幹^{42, 43, 49, 54, 66, 70, 71)}が考えられている。

人のくも膜下出血例では、特に前交通動脈瘤破裂時に上記心電図変化が多かった。そこで、覚醒不動化猫を用い、ヘパリン加自家血を視交叉槽へ注入して類似の状況を作り、急性期の観察に於いて、不整脈、その他の心電図変化を認めた。

本実験では、くも膜下出血後に血漿カテコールアミ

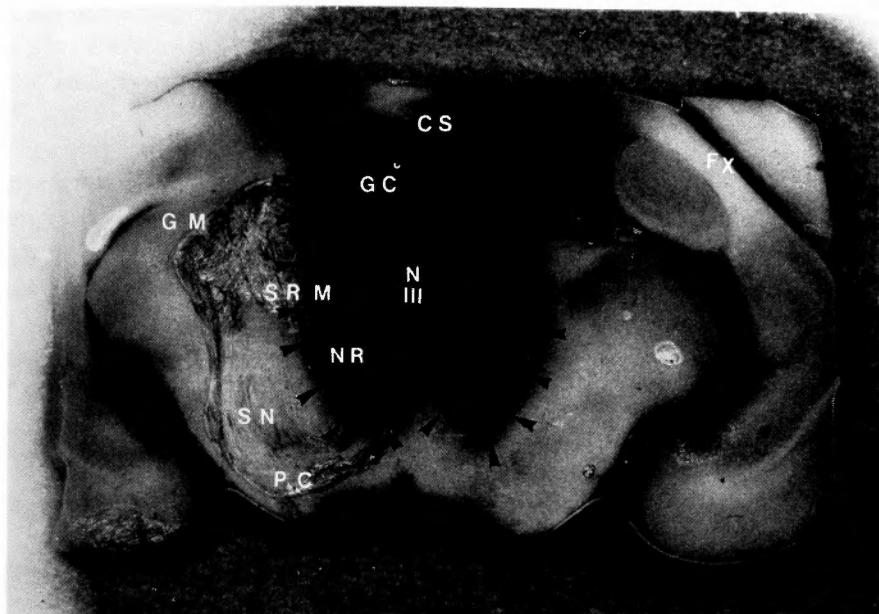


Fig. 15. A representative distribution of the midbrain tegmental block with lidocaine or tetrodotoxin, injected with neutral red (arrow heads). Some modification was done over the picture for reflective part. CS: colliculus superior, FN: fornix, GC: gri-seum centrale, GM: corpus geniculatum mediale, N III: N. third nerve, SRM: substantia reticularis mesencephalica, NR: N. ruber, SN: substantia nigra, PC: pedunculus cerebialis.

ンの急速な増加があり、これが、動脈血圧の上昇、T波の増高、QTcの延長の出現時期に一致していた。不整脈の発現は、動脈血圧上昇に対する反射性徐脈の時期に一致した。これら心電図変化の時間経過は、別に行ったアドレナリン静注による心電図変化の時間経過とも一致していた。Rosner ら⁵⁸⁾は猫で頭蓋内圧をバルーンで3気圧に上げ、10秒後に、血漿中のアドレナリンが500倍に、ノルアドレナリンが300倍に増加し、その後急速に減少したと報告した。本実験モデルでは、この様な著明なカテコールアミンの増加は認めず、視交叉槽へ同量の生理的食塩水を注入しても、自家血注入の際の様な心血管反応は出なかった。本実験モデルでこの様な心血管反応は、圧によるものではなくて、脳血管攣縮等の細循環障害^{49,64)}の因子によるのではないかと著者は考えている。

人のくも膜下出血時の心電図変化が、所謂、視床下部症状を伴う事より、その誘発部位は視床下部で、少なくとも脳幹より末梢でないと推測した。これを確かめる為に、心電図上最も変化を把握し易い不整脈に注目して次の実験を行った。先ずアドレナリン静注によ

り起こしうる持続性不整脈(>1分)のアドレナリンの閾値がくも膜下出血の後、約1/3に減少する事を知った。くも膜下出血により放出されたカテコールアミンが、アドレナリン不整脈の閾値を下げたと考えられる。次に中脳被蓋内側に注入したリドカイン又はテトロドトキシンが、くも膜下出血後に、その減少したアドレナリン閾値投与により不整脈の個数(1分間)を著明に減少させた。これらの薬物による中脳被蓋内側遮断は、付随した他の心電図変化の発現をも一部抑制した。この結果より、くも膜下出血時の心電図変化の誘発部位は視床下部以上である事を示唆すると考えた。

視床下部には交感神経反応性を有する諸核として背側野^{26,75)}、外側視床下部^{10,11,46)}、腹内側核⁶²⁾、後側視床下部^{24,29,31,34,42,43,46,62)}等の報告がある。今回の視床下部の電気刺激実験では、視床下部前野刺激に於いても、これらの諸核と同様の交感神経性反応を得て、くも膜下出血時と類似の心電図変化をも惹起できた。一方、視床下部前野より導出した脳波は、くも膜下出血後に低振幅非同期化しこの部位の興奮状態を窺わせ、各周波数毎のパワー・スペクトラム分析では、対側視床下

部前野電気刺激後、又はアドレナリン投与後の分布と似ていた。これより、視床下部前野が、本くも膜下出血猫の実験モデルでの心血管反応に充分関与しているものと考えられる。

視床下部前野は延髄孤束核よりの線維連絡を受け、交感神経抑制性^{5,30,51,53,71,72}に働くとも、副交感神経性²⁹とも考えられている。ところが、少なくとも本実験の条件ではその逆で、この部位を刺激して交感神経性反応をみた一部の報告^{14,46}と一致した。田中ら⁶⁷、Tashiro ら⁶⁸の述べる如く、視床下部前野は視床下部中、不整脈を起こし得る最も吻側に位置すると考える。くも膜下出血の原因の大多数が前交通動脈瘤等の脳動脈瘤破裂であり、その殆どが天幕上に位置している。従って、視床下部前野は、殆どのくも膜下出血に於て、最初に侵襲を受ける視床下部の交感神経性の部位とも言え、少なくとも早期の心電図変化に関与し得る場所として、重要だと思われる。

視床下部前野電気刺激前後の血漿カテコールアミンを測定、比較したところ、アドレナリン、ノルアドレナリンが刺激後上昇しており、副腎摘出2時間後、再度同部の電気刺激を行うと、これらの値の上昇率、特にアドレナリンのそれは減少していた。このカテコールアミン上昇率の低下に応じて、不整脈をはじめとする心電図変化は軽減していた。この結果より、視床下部前野の電気刺激による心電図変化を始めとする交感神経性反応は副腎を介してのカテコールアミン上昇に起因するものと考えられる。

尚、視床下部諸核電気刺激により、部位によって、アドレナリン、ノルアドレナリンの分泌に差異があるとの報告^{27,64}と、これに否定的な報告³¹とがあるが、本実験での視床下部前野刺激では、両者共に分泌の亢進を認めた。

前野近傍の室傍核と視上核に関する Ciriello ら¹⁵の報告は興味深い。彼らはこれらの核の電気刺激による動脈圧の上昇は頸髄切断にてもおこり、副腎よりのカテコールアミンとかレニンによるものではなく、下垂体後葉からのヴァゾプレッシンによるのではないかと考えている。彼らは Peiss⁶⁴の意見を引用して、視床下部を電気刺激して、副腎からカテコールアミンを遊離させるには時間がかかり過ぎるとも述べている。しかし、後者に関しては、本実験で示した様に、視床下部刺激後10秒以内にカテコールアミン、特にアドレナリンが血漿中に増加しており、彼らの指摘は当たらない。

上田ら^{70,71}は中枢刺激による不整脈を1)刺激後期又は刺激後に起こるものと、2)刺激早期に起こるものとに分類した。Manning^{42,43}は、1)群の不整脈連結期が2)群のそれに比べ長いと述べた。田中ら⁶⁷、Tashiro ら⁶⁸は、視床下部電気刺激による不整脈は、交感神経緊張状態が副交感神経緊張状態へ移行する際に起こると述べた。本実験では、殆ど全ての例で、視床下部前野を含む視床下部諸核電気刺激による不整脈は刺激後期、又は刺激直後に起こり始めた。但し、これも刺激の強さ、持続時間にもよるが、一般に血圧上昇に対する反射性徐脈の起こる相、つまり、交感神経と副交感神経が同時に緊張状態になると思われる時期に不整脈の起こる例が2/3を占めた。血圧上昇を伴った頻脈のまま不整脈に移行するものは1/3を占めたが、この場合にも、進行性に副交感神経が緊張しつつあったものと考えられる。その根拠は、前者を含めこの様な不整脈もアトロピン前処置又は両側の頸部迷走神経切断により予防出来たからである。諸種中枢性刺激により、不整脈が起こるか否かは、動脈圧の上昇の程度に依る事が観察された。

全実験を通じて、血圧が著明に上がるにも拘わらず、不整脈の出現しない例に幾度か遭遇した。Manning^{42,43}はこの説明として、視床下部に延髄の圧受容体求心性活動を緩和し、反射性迷走神経遠心性部分を抑制する部位があると推測している。確かに、この様な例では徐脈になるものが少ない様に思われる。この様な例では、交感神経は緊張状態でも、副交感神経の緊張度が不足又は欠如しているものと思われる。この様な交感神経と副交感神経が同時に緊張状態にある時期に不整脈が出易いと云う傍証は、不整脈を起こすに至らない量のアドレナリン投与後、不整脈を起こさない程度の条件で切断された末梢側の頸部迷走神経を電気刺激する事により、又はその逆の順序でより頻回に不整脈を起こし得た事により示された。

Evans ら²⁴の指摘の如く、本実験でも少数例で視床下部諸核電気刺激に際し、刺激開始直後より不整脈が発現する例を認めたが、彼らによると、この様な例では、交感、副交感神経両者の同時刺激により不整脈が起こるとする仮説を旨く説明出来ないと言っている。又、Goldfien ら³¹は犬の背内側視床下部、後側視床下部の電気刺激で、刺激条件により、反応が全く逆の事があると述べているが、本実験でもこの様な例を認めた。これらの現象も、視床下部の諸核に於いて、交感、副交感神経系の線維、核の混在¹⁹を考えると旨く

説明できる。

Boddin ら¹²⁾ は犬のくも膜下出血で血液、心筋組織のアドレナリン量が共に増加したと報告した。Haft³³⁾ は心臓固有の交感神経由来のカテコールアミンにより心筋障害を起こし得ると述べた。Rosen⁵⁷⁾ は猫の視床下部刺激で心筋収縮の増加をみた。本実験で COMT 阻害剤なるトロポロン処置にて、諸条件下で不整脈が出易くなったのは、効果器である心筋等でカテコールアミンが蓄積され易くなった為と思われる。急性実験の為、充分に心筋に病理変化を起こすには至らなかったが、殆どの心臓が異常な収縮状態で固定され (stone heart), 左右の房室腔が狭少で、冠血管が狭く、血栓化を予想外に多くみかけた。本モデルでの不整脈を始めとする心電図変化の誘発部位は、大脳辺縁系の関与の可能性が残されているとは言え、前野を始めとする交感神経性視床下部諸核であると考えられる。

この諸核間の相互連絡環が、心血管反能への有効な興奮の確立に重要な役割を果たしている可能性が有るとも考えられる。又、交感神経副腎系を介するカテコールアミンの遊離、これによる動脈自圧の上昇、更に反射性徐脈が、不整脈の発現機序であると考えられる。人のくも膜下出血の臨床例では、重篤例程心電図変化は著明^{7,47)} で、脳血管攣縮の時期と心電図変化の時期とが一致している^{44,49,64)}。又、血漿カテコールアミンの高いもの程重症で、予後も悪い^{6,77)}。他の視床下部症状も同一時期に発現して、合併するのが常で、これらもほぼ同じ機構で起こるものと推定される。

少なくとも、心臓の合併症の予防又は治療に、例えばβ受容体遮断剤、ムスカリン受容体遮断剤等の薬剤の有効性が示唆されたのではないかと考える。

結 語

覚醒不動物猫を用い、実験的くも膜下出血モデルを作成して、諸心電図変化を認めた。血漿カテコールアミンはくも膜下出血直後より増加して、不整脈を始めとする心電図変化に対応した。リドカイン、テトロドトキシンの中脳被蓋内側注入は、くも膜下出血とアドレナリンによる不整脈を抑制した。視床下部前野はくも膜下出血時に最も早く侵襲を受ける視床下部交感神経性部位として重要で、その刺激により交感神経副腎系を介し、カテコールアミンを遊離させる。プロプラノロール、高位頸髄切断、両側副腎摘出、アトロピンのいずれによっても、視床下部前野を始めとする視床下部諸核の電気刺激による不整脈及びその他一部の心

電図変化は防止できた。くも膜下出血時、視床下部諸核電気刺激による不整脈は、交感神経系及び副交感神経が同時に活動する際に、発現するものと思われる。人の臨床例で、くも膜下出血時の不整脈を始めとする心電図変化に際し、心臓合併症の予防又は治療に、β受容体遮断剤、ムスカリン受容体遮断剤の有効性が示唆される。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師半田肇教授に深甚なる謝意を表すると共に、実験の場を供与され終始、御鞭撻、御討論を載しました京都大学薬理学教室教授藤原元始博士、同教室講師倉橋和義博士に深謝いたします。又、実験に関する助言賜りました京都大学第3内科助教授小西興承博士、三重大学生理学教室教授野坂昭二郎博士、実験に御協力載しました京都大学薬理学教室臼井八郎先生、曲淵達雄先生に感謝いたします。血漿カテコールアミン測定に御協力載しました東海医理科卯田清隆氏、メディカルエージェンツ社城戸大太喜氏、血漿リドカイン測定をお願い致しました藤沢薬品研究所の方々に感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Anand K, Dua S: Circulatory and respiratory changes induced by electrical stimulation of limbic system (visceral brain). *J Neurophysiol* **19**: 393-400, 1956.
- 2) Anton AH, Sayre DF: A study of the factors affecting the aluminum oxide-Trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. *J Pharmacol Exp Ther* **138**: 360-375, 1962.
- 3) Beattie J, Brown GR, et al: Physiological and anatomical evidence for the existence of nerves connecting the hypothalamus with the spinal sympathetic centers. *Proc R Soc (Biol)* **1**: 6. 253-275, 1930.
- 4) Beckman BL, Lams SG: Circulating catecholamines in cats before and after lethal head injury. *Proc Soc Exp Biol Med* **106**: 200-202, 1979.
- 5) Bennaroch EE, Belda MS, et al: Neurogenic hypotension after depletion of norepinephrine in anterior hypothalamus induced by 6-hydroxydopamine administration into the ventral pons: role of serotonin. *Neuropharmacol* **22**: 29-34, 1983.
- 6) Benedict CR, Loach AB: Sympathetic nervous system activity in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **9**: 237-244, 1978.
- 7) Berman AL, Jones EG: The hypothalamus and basal telencephalon of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Univ Wisconsin Press 1982.
- 8) Beyer E, Ashman R, et al: The electrocardiograms with large, upright T waves and QT-T intervals. *Am Heart J* **33**: 796-806, 1947.
- 9) Bhattacharya ML, Vassalle M: Effects of

- tetrodotoxin on electrical and mechanical activity of cardiac purkinje fibers. *J Electrocardiol* **15**: 352-360, 1982.
- 10) Blum B, Israeli J, et al: Angina-like cardiac disturbances of hypothalamic etiology in cat, monkey, and man. *Israel Med Sci* **18**: 127-139, 1982.
 - 11) Blum B, Weinstock M, et al: A pharmacological analysis of autonomic pathways mediating myocardial disturbances originating in a lateral hypothalamic area of the cat. *Europ J Pharmacol* **88**: 301-310, 1983.
 - 12) Boddin M, van Boert A, et al: Catecholamines in blood and myocardial tissue in experimental subarachnoid hemorrhage. *Cardiology* **58**: 229-237, 1973.
 - 13) Burch GE, Meyers R, et al: A new electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation* **9**: 719-723, 1954.
 - 14) Burch GE, Sun SC, et al: Acute myocardial lesions following experimentally-induced intracranial hemorrhage in mice: A histological and histochemical study. *Arch Path* **84**: 517-521, 1967.
 - 15) Ciriello J, Calaresu FR: Role of paraventricular and supraoptic nuclei in cardiovascular regulation in the cat. *Am J Physiol* **239**: R137-142, 1980.
 - 16) Connor RC: Fuchsinophilic degeneration of myocardium in patients with intracranial lesions. *Br Heart J* **32**: 81-84, 1970.
 - 17) Crompton MR: Hypothalamic lesions following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* **86**: 301-314, 1963.
 - 18) Cropp GJ, Manning GW: Electrocardiographic changes simulating myocardial ischemia and infarction associated with spontaneous intracranial hemorrhage. *Circulation* **22**: 25-38, 1960.
 - 19) Crosby EC, Hamphry T, Lauer EW: Hypothalamus, pp. 309-342, 1962, In Crosby EC et al ed. *Correlative anatomy of the nervous system*. MacMillan Co. New York.
 - 20) Delgado JMR, Livingston RB: Some respiratory, vascular, and thermal responses to stimulation of orbital surface of frontal lobe. *J Neurophysiol* **11**: 39-55, 1948.
 - 21) Doshi R, Neil-Dwyer G: Hypothalamic and myocardial lesions after subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **40**: 821-826, 1977.
 - 22) Eisalo A, Perasalo J, et al: Electrocardiographic abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage. *Br Heart J* **34**: 217-226, 1972.
 - 23) Estanol BV, Loyo MV: Cardiac arrhythmias in experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **8**: 440-447, 1977.
 - 24) Evans DE, Gillis RA: Effects of diphenylhydantoin and lidocaine on cardiac arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *J Pharmacol Exp Ther* **191**: 506-517, 1974.
 - 25) Evans DE, Alter III WA, et al: Cardiac arrhythmias resulting from experimental head injury. *J Neurosurg* **45**: 609-617, 1976.
 - 26) Fernando OU, Mariano GT Jr, et al: Electrocardiographic patterns in experimental cerebral concussion. *J Neurosurg* **32**: 34-40, 1969.
 - 27) Folkow B, Langston J, et al: Reactions of the different series-coupled vascular sections upon stimulation of the hypothalamic sympatho-inhibitory area. *Acta Physiol Scand* **61**: 476-483, 1964.
 - 28) Galloian S, Rees GAD, et al: Prospective study of electrocardiographic changes associated with subarachnoid hemorrhages. *Br J Anesthesia* **44**: 511-516, 1972.
 - 29) Gellhorn E, Nakao H, Redgate ES: The influence of lesions in the anterior and posterior hypothalamus on tonic and phasic autonomic reactions. *J Physiol* **131**: 402-423, 1956.
 - 30) Gellman MD, Schneiderman N, et al: Cardiovascular responses elicited by hypothalamic stimulation in rabbits reveal a mediolateral organization. *J Auton Nerv Syst* **4**: 307-317, 1981.
 - 31) Goldfien A, Ganong WF: Adrenal medullary and adrenal cortical response to stimulation of diencephalon. *Am J Physiol* **202**: 205-211, 1962.
 - 32) Greenhoot JH, Reichenbach DD: Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological correlation. *J Neurosurg* **30**: 521-531, 1969.
 - 33) Haft JI: Cardiovascular injury induced by sympathetic catecholamines. *Progress Cardiovasc Dis* **17**: 74-86, 1974.
 - 34) Hall RE, Sybers HD, et al: Myocardial alterations following hypothalamic stimulation in the intact conscious dog. *Am Heart J* **88**: 770-776, 1974.
 - 35) Hammermeister KE, Reichenbach DD: QRS changes, pulmonary edema, and myocardial necrosis associated with subarachnoid hemorrhage. *Am Heart J* **78**: 94-100, 1969.
 - 36) Hawkins WF, Clower BR: Myocardial damage after head trauma and simulated intracranial hemorrhage in mice: *Cardiovasc Res* **5**: 524-529, 1971.
 - 37) Hockman CH, Mauck HP Jr, et al: Experimental neurogenic arrhythmias. *NY Acad Med Bull* **43**: 1097-1105, 1967.
 - 38) Hunt D, McRae C, et al: Electrocardiographic and serum enzyme changes in subarachnoid hemorrhage. *Am Heart J* **77**: 479-488, 1969.

- 39) Jacob WA, van Bogaert A. et al: Myocardial ultrastructure and haemodynamic reactions during experimental subarachnoid hemorrhage. *J Molec Cellular Cardiol* **4**: 287-298, 1972.
- 40) Jasper HH, Ajmone-Marsan C: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. National Res Council Can, Ottawa, 1956.
- 41) Maire FW, Patton HD: Neural structures involved in the genesis of preoptic pulmonary edema, gastric erosions and behavior changes. *Am J Physiol* **184**: 345-350, 1956.
- 42) Manning JW, de V Cotten M: Mechanism of cardiac arrhythmias induced by diencephalic stimulation. *Am J Physiol* **203**: 1120-1124, 1962.
- 43) Manning JW: Central nervous system control of cardiac rhythm. *Cardiol* **61**: 7-19, 1976.
- 44) Mauck HP, Hockmann CH: Central nervous system mechanisms mediating cardiac rate and rhythm. *Am Heart J* **74**: 96-109, 1967.
- 45) McNair JL, Clower BR, et al: The effect of reserpine pretreatment on myocardial damage with simulated intracranial hemorrhage in mice. *Europ J Pharmacol* **9**: 1-6, 1970.
- 46) Melville KI, Blum B, et al: Cardiac ischemic changes and arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *Am J Cardiol* **12**: 781-791, 1963.
- 47) 元持雅男, 牧田泰正, 他: くも膜下出血, 脳内出血における心電図変化, 脳卒中 287-292, 1981.
- 48) 元持雅男, 牧田泰正, 他: 脳内出血時の心電図変化—死亡例の検討—(会) 第8回日本脳卒中学会総会於仙台, 1984.
- 49) 元持雅男, 牧田泰正, 他: クモ膜下出血時の経時的な心電図変化, 神経内科 **20**: 483-492, 1984.
- 50) 元持雅男, 半田肇, 他: クモ膜下出血時の心電図変化—36死亡症例の検討—(会) 第9回日本脳卒中学会総会 於 東京, 脳卒中 **6**: 303, 1984.
- 51) Nathan MA, Reis DJ: Fulminating arterial hypertension with pulmonary edema from release of adrenomedullary catecholamines after lesions of the anterior hypothalamus in the rat. *Circ Res* **37**: 226-235, 1975.
- 52) Nunoki K, Iijima T: Modification of the baroreceptor reflex by superfusion of the canine posterior hypothalamus with tetrodotoxin. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol* **321**: 185-189, 1982.
- 53) Okamoto K, Nosaka S, et al: Experimental hypertension and hypotension induced by hypothalamic destruction in the rat. *Jpn Circ J* **29**: 251-261, 1965.
- 54) Peiss CN: Cardiovascular responses to electrical stimulation of the brain stem. *J Physiol London* **141**: 500-509, 1958.
- 55) Porter RW, Kamikawa K, et al: Persistent electrocardiographic abnormalities experimentally induced by stimulation of the brain. *Am Heart J* **64**: 815-819, 1962.
- 56) Robinson RL, Culbertson JL, et al: Influence of hypothalamus stimulation on the secretion of adrenal medullary catecholamines. *J Auton Nerv Syst* **8**: 89-96, 1983.
- 57) Rosen A: Augmented cardiac contraction, heart acceleration and skeletal muscle vasodilatation produced by hypothalamic stimulation in cats. *Acta Physiol Scand* **52**: 291-308, 1961.
- 58) Rosner MJ, Newsome HH, et al: Mechanical brain injury: The sympathoadrenal responses. *J Neurosurg* **61**: 76-86, 1984.
- 59) Rousseaux P, Scherpereel B, et al: Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol* **14**: 459-465, 1980.
- 60) Rudelli R, Deck JHN: Selective traumatic infarction of the human anterior hypothalamus. *J Neurosurg* **50**: 645-654, 1979.
- 61) Sarnoff SJ, Sarnoff LC: Neurodynamics of pulmonary edema. II The role of sympathetic pathways in the elevation of pulmonary and systemic vascular pressure following the intracisternal injection of fibrin. *Circulation* **6**: 51-62, 1952.
- 62) Sivam SP, Seth SS, et al: Manchanda SC: Cardiovascular responses to electrical stimulation of and microinjection of ouabain into posterior and ventromedial hypothalamus of cat. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* **33**: 345-348, 1981.
- 63) Smith M, Ray CI: Cardiac arrhythmias, increased intracranial pressure, and the autonomic nervous system. *Chest* **61** (suppl): 125-133, 1972.
- 64) Stober T, Kunze K: Electrocardiographic alterations in subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* **227**: 99-113, 1982.
- 65) Stoddard-Apter SL, Siegel A, et al: Plasma catecholamine and cardiovascular responses following hypothalamic stimulation in awake cat. *J Auton Nerv Syst* **8**: 343-360, 1983.
- 66) 高田育郎, 宮崎雄二: 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血にともなう心電図異常に関する研究, 11. 発生機序に関する実験的検討. 臨床神経 **17**: 376-382, 1977.
- 67) 田中敏子, 福本見雄, 他: ネコ左右視床下部の血圧と心電図に及ぼす影響. 脳研究会誌 **9**: 100-101, 1983.
- 68) Tashiro N, Nakao H: Emotional behavior and cardiac arrhythmias induced by hypothalamic stimulation in cats: influences of the limbic system (the amygdala and the septum). *Proced 10th World Cong Social Psych*, Osaka, 1983.
- 69) 友松達弥, 上羽康之, 他: 脳血管障害時の心電図と尿中カテコール体の変化について. 日循会誌 **28**: 905-912, 1964.

- 70) 上田英雄: 中枢電気刺激による不整脈. 日循会誌 **26**: 230-255, 1962.
- 71) Ueda H, Sugimoto T: Changes in cardiac rate and rhythm produced by electrical stimulation of the brain stem of dogs. *Jpn Heart J* **3**: 455-475, 1962.
- 72) Wang SC, Ranson SW: The role of hypothalamus and preoptic region in the regulation of the heart rate. *Am J Physiol* **132**: 5-8, 1941.
- 73) Wasserman F, Choquette G, et al: Electrocardiographic observations in patients with cardiovascular accidents: Report of twelve cases. *Am J Med Sci* **231**: 502-510, 1956.
- 74) Weilder DJ: Myocardial damage and cardiac arrhythmias after intracranial hemorrhage. A critical review. *Stroke* **5**: 759-764, 1974.
- 75) Weinberg SJ, Fuster JM: Electrocardiographic changes produced by localized hypothalamic stimulation. *Ann Intern Med* **53**: 332-341, 1960.
- 76) Wong TC, Cooper ES: Atrial fibrillation with ventricular slowing in a patient with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol* **23**: 473-477, 1969.
- 77) 吉田康成, 峰岸明美, 他: 破裂脳動脈瘤症例における生理活性アミンの変動とその臨床的意義, 投稿中.